

ARTICLE PRINCIPAL

RECOUVRANT EN PARTIE

LA THÈSE DE DOCTORAT D'ÉTAT ÈS-SCIENCES NATURELLES

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

PAR

M. Georges MARBLÉ

POUR OBTENIR

Le Grade de Docteur Ès-Sciences

Sujet de la Thèse

LA CONTAMINATION PAR INHALATION
D'AÉROSOLS LIQUIDES D'IODE RADIOACTIF
ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE SINGE

Soutenue le 8 décembre 1967, devant la Commission d'examen

MM. LEBRETON

Président

PASCAUD
AVARGUES }

Examineurs

ARTICLE PRINCIPAL

RECOUVRANT EN PARTIE

LA THÈSE DE DOCTORAT D'ÉTAT ÈS-SCIENCES NATURELLES

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

PAR

M. Georges MARBLÉ

POUR OBTENIR

Le Grade de Docteur Ès-Sciences

Sujet de la Thèse

LA CONTAMINATION PAR INHALATION
D'AÉROSOLS LIQUIDES D'IODE RADIOACTIF
ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE SINGE

Soutenue le 8 décembre 1967, devant la Commission d'examen

MM. LEBRETON

Président

PASCAUD
AVARGUES }

Examineurs

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Le Doyen
M. ZAMANSKY

MM. PRENANT	T Anatomie & histologie comparée	M. LEVY	T Physique théorique des hautes énergies	MM. RICAUDY	T Chimie SPCN
GRASSE	T Evolution des êtres organisés	Mme CHAIX	T Chimie biologique	COLLONGUES	T Chimie CPEM
PREVOST	T Chimie organique	MM. HUREL PY	T Biologie végétale CPEM	DOBERT	Biochimie
WYART	T Minéralogie & cristallographie	PANNETIER	T Chimie générale I	NOZIERES	Physique générale
TEISSIER	T Zoologie	BRUN	T Mécanique des fluides I	CADOT	Chimie organique
AUGER	T Physique quantique & relativité	Mme DUBREIL	T Mathématiques (Agrégation)	IVANOFF	Océanographie physique
MONNIER	T Physiologie générale	MM. LELONG	T Mathématiques II E.N.S.	FRANÇOIS	Zoologie
PIVETEAU	T Paléontologie	MM. BELLAIR	T Géologie S.P.C.N.	TALBOT	Génie chimique
ROCARD	T Physique E.N.S.	COTTE	T Physique électrique	Mme NOUGAREDE	Botanique
CARTAN	T Mathématiques E.N.S.	DUBOIS J.E.	T Chimie organique physique	MM. BRUHAT	T Mathématiques MPC
LAFFITTE	T Chimie générale	LAMOTTE	T Zoologie E.N.S.	FOURNET	Electricité générale
N...	T Géométrie supérieure	OLMER	T Energétique générale	DEHEUVELS	T Mathématiques propédeutique
COULOMB	T Physique du globe	GAUTHIER	T Chimie CPEM	FURON	T Géologie SPCN
Mlle COUSIN	T Biologie animale SPCN	BACHEWITZ	T Chimie appliquée	Mme GANS	T Génétique
MM. CHRETIEN	T Chimie minérale	BROSSEL	T Physique atomique	MM. GENEVEY	Biologie végétale CPEM
BOCQUET	T Zoologie	BUSER	T Physiologie comparée	HUPE	T Pétrographie
KASTLER	T Physique E.N.S.	CAMUS	T Physiologie végétale	HOLLANDE	T Biologie générale
EPHROSSI	T Génétique	CORBIEN	T Minéralogie & cristallographie	LIONS	T Analyse numérique
GAUTHERET	T Biologie végétale CPEM	POSSOMPES	T Zoologie	MAITTE	T Chimie organique
LUCAS R.	T Recherches physiques	PULLMANN	T Chimie quantique	NICOLAS	Géologie appliquée
THOMAS A.	T Biologie cellulaire	TEILLAC	T Physique nucléaire & radio-activité	PANIGEL	Biologie générale
MORAND	T Physique enseignement	VILLE	T Econométrie	RAVIER	T Pétrographie
SOLLEILLET	T Physique CPEM	WILLEMART	T Chimie CPEM	MOREL F.	T Physiologie comparée
FORTIER	T Mécanique expérimentale des fluides	FREYMANN	T Recherches physiques	ROSEAU	T Mécanique théorique des fluides
DRACH	T Mécanique	ROLLET	T Chimie minérale	ROUBINE	Electronique E.S.E.
QUENEY	T Météorologie & dynamique de l'atmosphère	Mlle JOSSEN	T Chimie SPCN	SILBER	T Chimie CPEM
		MM. CHEVALLEY	T Géométrie algébrique & théorie des groupes	UEBERSFELD	T Electronique
GALLIEN	T Embryologie	GERMAIN	T Mécanique théorique des fluides	HERVE	T Théories physiques
EICHORN	T Botanique	LUCAS G.	T Géologie	Mme PECKER-WIMEL	T Astrophysique
DE CUCINAC	T Biologie végétale SPCN	ALLARD	T Chimie physique	MM. BALKANSKI	Physique M.P.C.
Mlle CAUCHOIS	T Chimie physique	BERTHELOT	T Physique des particules fondamentales	LE CORRE	T Electricité
MM. THELLIER	T Physique du globe	BRICARD	T Météorologie	NATAF	T Physique nucléaire & radio-activité
PONCIN	T Mécanique générale	Mme ALBE-FESSARD	T Psycho-physiologie	ECHEVALIER	T Biologie animale CPEM
DUBREIL	T Arithmétique & théorie des nombres	MM. JULIA	T Etude des molécules naturelles complexes	BARRAUD	T Physique CPEM
QUILLET	T Chimie organique	MAGAT	T Physico-chimie des rayonnements	DARS	Géologie structurale & appliquée
CAGNIARD	T Géophysique appliquée	Mlle QUINTIN	T Electrochimie	CAMEFORT	T Botanique (agrégation)
CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire	MM. MONOD	T Chimie du métabolisme	VICHNEVSKY	T Mécanique industrielle
CUVILLIER	T Micropaléontologie	DE FOSSELT	T Analyse numérique	SIGWALT	T Chimie SPCN
JUNG	T Géologie	CHARLOT	T Chimie analytique	BLAQUIERE	Electronique
TRILLAT	T Microscopie & diffraction électronique	CHATELET	T Chimie CPEM	BARUCH	Physique propédeutique
WIEMANN	T Chimie organique & structurale	MATTLER	T Physique SPCN	ARNOUS	T Physique théorique
VASSY	T Physique de l'atmosphère	BOUSSEIERES	T Radiochimie	SLONIMSKI	Génétique
DESTOUCHES	T Théorie physique	Mme COUTURE	T Thermodynamique & mécanique physique	MALLIAVIN	T Mathématiques propédeutique
AMIEL	T Chimie générale	MM. FRANC	T Biologie animale CPEM	BROUSSE	T Chimie propédeutique
HOCART	T Minéralogie & cristallographie	SCHNELL	T Botanique tropicale	ROSCHE	T Astronomie
J.P. MATHIEU	T Physique optique	STOLKOWSKI	T Physiologie générale	GUY	T Physique expérimentale
COUTEAUX	T Cytologie	ACHER	T Chimie biologie	LAZARD	Mathématiques MPC
CHOQUET	T Théorie des fonctions & topologie	BAUDOUIN	T Biologie animale CPEM	MOREL P.	Physique MPC
FELDMANN	T Biologie végétale marine	BEAUMONT	T Géophysique ionosphère	ARSAC	Programmation
JOST	T Physiologie comparée	BLAMONT	T Biologie animale SPCN	LEFEBVRE	Chimie MPC
PORTET	T Calcul des probabilités & physique mathématiques	BOUREAU	T Botanique	BOK	Physique propédeutique
SCHWARTZ	T Calcul différentiel & intégral	CURIE D.	T Physique MGP	CHAPEVILLE	Biochimie
CHOUARD	T Physiologie végétale	DURAND DELGA	T Géologie	BENOIT	Physique CPEM
MALAYARD	T Aviation (technique aéronautique)	HELLER	T Physiologie végétale	RIO	Chimie CPEM
BRELOT	T Analyse supérieure	TORTRAT	T Calcul des probabilités	JAUSEIN	Géologie ENS
NORMANT	T Synthèse organique	CAILLEUX	T Géologie SPCN	PREVOST G.	Biologie végétale CPEM
BENARD	T Chimie appliquée	MAGNAN	T Chimie électrique	FAVARD P.	Biologie animale CPEM
DUGUE	T Statistique mathématique	DAUDEL	T Mécanique ondulatoire	Mme CHARNAUX-COTTON	Evolution des êtres organisés
SOLLAIRAC	T Psychophysiologie	Mlle FOURCROY	T Biologie végétale SPCN	PICINI	Astronomie
ULRICH	T Physiologie végétale appliquée	Mme CHOQUET BRUHAT	T Mécanique analytique & mécanique céleste	MM. LEBUEUX	Physique atomique
KIRRMANN	T Théories chimiques	Mlle VEIL	T Mécanique générale	COHEN TANNOUNJI	Physique CPEM
CHAEFAUD	T Botanique	MM. LWOFF	T Microbiologie	TAVERNIER	Physique animale SPCN
Mlle LE BRETON	T Physiologie de la nutrition	SIESTRUNK	T Mécanique physique & expérim.	DURAND Michel	Physiologie
MM. LELONG	T Application de l'analyse à la géométrie	CABANNES	T Mécanique générale	PASCAUD	Biologie animale CPEM
DEVILLERS	T Anatomie & histologie comparées	CAIRE	T Géographie physique & géologie	MM. PETIT	Physique agrégation
EHRESMANN	T Topologie algébrique	COMOLET	T Mécanique des fluides	FALK-VAIRANT	Physique nucléaire
FRANÇON	T Physique SPCN	DELLIOUE	T Physique de l'exosphère	KRASNIR	T Mathématiques
GLANGEAUD	T Géographie physique, géologie dynamique	HOULLON	T Biologie animale CPEM	BENZECRI	T Statistiques
DODEMENT	T Mathématiques MGP	OLIVIER	T Anthropologie	VINH MAU	Physique M.G.P.
PISOT	T Technique mathématique de la physique	SAMUEL	T Mathématiques (ENS Jeunes filles)	DQUESNES	Physique CPEM
ROCH	T Géologie	THURY	T Mécanique céleste	SCHUTZENBERGER	Programmation
SCHATZMANN	T Astrophysique	ABELES	T Physique SPCN	TREMILLON	Chimie MPC
TERMIER	T Géologie générale	AMAT	T Thermodynamique	FAYARD	Chimie MPC
ZAMANSKY	T Mathématiques générales	ABOUB	T Géologie	CHIMIE CPEM	Chimie CPEM
LENNIER	T Physique M.G.P.	Mme BENOIT-GUEUTAL	T Physique nucléaire & radio-activité	AUTHIER	Physique MPC
ROUTHIER	T Géologie appliquée	M. BOUGIS	T Biologie végétale marine	PICINBONO	T Physique CPEM
Mme TONNELAT	T Physique théorique		Villefranche s/Mer	BONNEFILLE	Electrotechnique
MM. DIXMIER	T Mathématiques M.P.C.			Mme PUISEUX DAO	Biologie végétale
SOUCRAY	T Chimie générale				
AGRAIN	T Electrochimie				
BRUSSET	T Chimie systématique				



UNIVERSITÉ DE PARIS - FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY

Professeurs

MM. MANGENOT G.	T Biologie végétale	MM. BERGFARAD J.	T Zoologie	Mme MARTY N.	Physique propédeutique
JACQUINOT P.	T Optique	ROGER J.	T Paléontologie	MM. GOURDIN M.	Physique théorique
GUINIER A.	T Electricité & physique des solides	LEFORT M.	T Chimie nucléaire	PEREZ-Y-JORBA	Physique propédeutique
GRIVET P.	T Electronique	LACARRIGUE A.	T Physique des hautes énergies	GORENFLOT E.	Biologie végétale SPCN
BLANC	T Accélérateur linéaire	JULLIEN J.	T Chimie structurale organique	RIOU M.	Physique nucléaire
LAPIERRE A.	T Génétique des virus	ARNULF A.	T Optique	BROUSSE R.	Géologie S.P.C.N.
LHERITIER P.	T Génétique des virus	ROUAULT M.	T Diffraction électronique	LILORET C.	Physiologie végétale
LEMEE G.	T Ecologie végétale	MARECHAL A.	T Optique théorique et appliquée	CLAUSER H.	Chimie biologique
MOYSE A.	T Physiologie végétale	MAZET R.	T Mécanique générale	JANCOVICI B.	Physique atomique
DODE M.	T Chimie thermodynamique	DAVID Serge	T Chimie des gaz et des combustibles	LURCAT J.	Physique propédeutique
DENY J.	T Mathématiques	QUERIN H.	T Mathématiques MFC et algèbre	LE HERRE J.	Entomologie
RIVIERE A.	T Géologie générale & sédimentologie	LESIEUR L.	T Astronomie	LAVOREL J.	Biophysique
MICHEL A.	T Chimie minérale	KOURGANOFF	T Physique électronique	PERIO P.	Physique propédeutique
MAY R.	T Anatomie comparée	ARNOULT P.	T Mathématiques	FETIZON M.	Stéréochimie
DELANGE H.	T Mathématiques	KAHANE J.P.	T Chimie propédeutique	CHEMLA M.	Chimie des isotopes
CHAPPELLE J.	T Physique expérimentale	BROCHARD J.	T Physique C.P.E.M.	MAZIERES C.	Chimie SPCN
LACOMBE P.	T Métallurgie	MM. ROZEN	T Electronique	VILKAS M.	Chimie C.P.E.M.
BENOIT P.	T Physiologie générale	MM. BERTEIN F.	T Mathématiques	BLANDIN A.	Physique des solides
GUINOCHET J.	T Biologie végétale SPCN	MALGRANGE B.	T Physiologie animale	BRUN G.	Génétique
NERON A.	T Mathématiques	CORABOEUF E.	T Chimie des solides	MERCOUROFF	Physique agrégation
NOZERAN R.	T Botanique approfondie	FRIEDEL J.	T Cryptologie	CHREVALIER F.	Microscopie électronique
CASTANG R.	T Thermodynamique	CHEVAUGON J.	T Physique théorique & atomique	Mlle MARCOU	Physiologie animale
ELLENBERGER F.	T Géologie structurale	MEYER P.	T Accélérateur linéaire	MM. BOURDU R.	Physiologie végétale
LEDERER E.	T Chimie biologique	CHABBAL R.	T Physique propédeutique	BERKALOFF A.	Biologie animale CPEM
RISET J.	T Génétique	DELICROIX J.M.	T Physique des plasmas	Mlle LEFORT M.	Biologie cellulaire CPEM
LENDER T.	T Biologie animale SPCN	CERF J.	T Mathématiques	Mme LAMBERT	Physique C.P.E.M.
POITOU G.	T Chimie organique	D'ESPAGNAT B.	T Physique théorique	MM. BIZOT J.C.	Physique M.P.C.
FREON P.	T Biologie physico-chimique	DE GENNES P.	T Microbiologie	GUIRAUD J.P.	Mécanique
TONNELAT	T Géologie historique		T Physique des solides	LABOUESSE B.	Chimie SPCN
BRUNN Jan	T Chimie nucléaire				
JEAN M.					

AVANT-PROPOS

Les travaux effectués chez le singe concernant les études de contamination par inhalation d'aérosols liquides d'iode radioactif ont fait l'objet de plusieurs publications relatives à la technique expérimentale de contamination (38,41,42),aux résultats obtenus en ce qui concerne la charge thyroïdienne (40),la rétention respiratoire (39),l'élimination urinaire et fécale (39) ainsi qu'à la cinétique du passage de l'iode à travers les épithéliums respiratoires (35).

La synthèse de ces travaux,réalisés dans le laboratoire de Radiobiologie Animale du Département de Biologie puis dans le laboratoire de Radiopathologie du Département de la Protection Sanitaire,constitue la thèse de Doctorat ès Sciences Naturelles,soutenue le 8 décembre 1967,devant la Faculté des Sciences de Paris et enregistrée au Centre National de la Recherche Scientifique sous le n° A O 1890.

Le présent rapport constitue l'article principal recouvrant la discussion des résultats des diverses expérimentations.

Je remercie vivement M.COURSAGET,Chef du Département de Biologie,M.JAMMET,Chef du Département de la Protection Sanitaire,M.AEBERHARDT,Chef du Laboratoire de Radiopathologie qui nous ont autorisé à travailler dans leurs laboratoires et nous ont apporté leur soutien constant.

J'exprime mes remerciements à Mademoiselle LEBRETON, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris,qui a bien voulu me faire l'honneur de présider le jury de thèse ainsi qu'à M.PASCAUD,Professeur à la Faculté des Sciences de Paris et M.AVARGUES,Professeur à la Faculté des Sciences de Lille,adjoint au Chef du Département de la Protection Sanitaire,qui ont bien voulu accepter d'être examinateurs et ne nous ont pas ménagé leurs conseils.

Je remercie, également, Monsieur le Médecin Général Inspecteur PETCHOT-BACQUE, Directeur du Service de Santé des Armées et le Médecin Général Inspecteur DUVAL, Directeur du Centre de Recherches du Service de Santé des Armées qui nous ont permis d'effectuer ces recherches au Commissariat à l'Energie Atomique.

Enfin, je tiens à remercier chaleureusement mes camarades et amis le Médecin Commandant THIEBLEMONT, Docteur ès Sciences, le Médecin Commandant PASQUIER, Licencié ès Sciences, le Médecin Capitaine PERRAULT, Licencié ès Sciences, tous trois Spécialistes de Recherche du Service de Santé des Armées, avec qui, en équipe, nous avons pu réaliser ce travail, ainsi que M. PAGES et M. BAZIN pour l'aide qu'ils nous ont apportée dans l'exploitation des données numériques.

INTRODUCTION

La contamination par inhalation d'aérosols radioactifs peut être la conséquence :

- d'accidents survenant dans des Centres d'Etudes Nucléaires (emballement de pile, rupture de gaine, etc...)
- d'accidents de manipulation dans des laboratoires
- des retombées provenant des essais d'armes nucléaires.

De tous les radioéléments produits par la fission de l'uranium ou du plutonium, les isotopes de l'iode sont les plus abondants (60 %/o du mélange des produits de fission volatils). L'iode I3I se trouve de ce fait classé parmi les éléments les plus dangereux.

Ces composés volatils radioactifs peuvent se dissoudre dans les gouttelettes d'eau des brouillards et des nuages et constituer des aérosols radioactifs qui peuvent être inhalés.

C'est pourquoi nous avons réalisé une étude expérimentale de contamination par inhalation

- en utilisant des aérosols liquides d'iode I3I
- en employant comme animal d'expérience le singe, animal proche de l'homme sur le plan physiologique
- en munissant le singe d'un masque non filtrant de façon à produire une contamination pulmonaire avec contamination des voies aériennes supérieures
- en suivant quantitativement le devenir métabolique de l'iode introduit dans l'animal



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549003_0040

TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES DE CONTAMINATION

L'étude expérimentale de la contamination par inhalation d'aérosols liquides d'iode radioactif a été réalisée chez le singe *Macacus rhesus* ou *cynomolgus*. La technique expérimentale utilisée a été précédemment décrite (38).

Pour mener à bien cette étude il a été nécessaire de concevoir et réaliser un dispositif permettant de produire des aérosols liquides de caractéristiques physiques bien déterminées, de mesurer leur radioactivité et de calculer l'activité retenue par le singe, avec précision.

La production et l'administration au singe des aérosols sont effectuées dans une enceinte étanche. Les aérosols sont produits par un aérosoliseur standard, à usage médical; ils sont ensuite stockés dans un spiromètre, ce qui permet de faire inhaler au singe un volume d'aérosol bien défini. L'animal, anesthésié, est placé sur un siège à contention. Il est muni d'un masque bucco-nasal, non filtrant, à soupapes, permettant la séparation de l'air inhalé et de l'air exhalé. L'anesthésie est réalisée par injection intrapéritonéale de Viadril G après préanesthésie réalisée à l'aide d'un mélange Phénergan - Diparcol - Dolosal (38, 42).

Les critères de fonctionnement de l'aérosoliseur ont été déterminés. La stabilité des aérosols, au cours de leur stockage et de leur distribution, a été étudiée de manière statique par photométrie de flamme et mesure de radioactivité des aérosols soit directement par sondes externes soit après prélèvement et de manière dynamique, en suivant les variations en fonction du temps de la radioactivité des aérosols produits.

La taille moyenne des gouttelettes de l'aérosol a été calculée à partir des résultats des études de stabilité et mesurée directement à l'aide d'un impacteur en cascade. Une bonne reproductibilité des résultats a été obtenue. Les aérosols inhalés par l'animal ont une taille moyenne de 5 μ .

La détermination de l'activité des aérosols et le calcul de la quantité inhalée se font à partir de la mesure de l'activité β totale de ces aérosols à l'aide d'un détecteur à scintillation relié à une électronique formant un ensemble de comptage automatique. L'air circule dans l'appareil et les aérosols se déposent sur un filtre placé en regard du scintillateur. Des mesures directes de l'activité α des aérosols (mesures directes " in vivo " à l'aide de sondes collimatées et mesures de prélèvements biologiques) ont été effectuées à l'aide de détecteurs à cristaux d'iodure de sodium, en liaison avec soit un sélecteur monocanal relié à un ensemble de comptage automatique soit un sélecteur à 400 canaux relié également à une machine imprimante. Les appareils de mesure et de contrôle sont placés dans une pièce voisine de la salle d'expérimentation (38).

DEVENIR MÉTABOLIQUE DE L'IODE INHALÉ

L'étude du devenir métabolique de l'iode radioactif inhalé par le singe a été réalisée grâce à des mesures directes de la fixation pulmonaire, sanguine et thyroïdienne.

Après la période inhalatoire, le singe est placé en cage à métabolisme (4I) ce qui permet la récolte des urines et des fèces.

Quelques animaux ont été sacrifiés et autopsiés de façon à ce que l'on puisse évaluer la répartition de l'iode dans l'organisme (39,40).

Les paramètres de l'équation générale traduisant la cinétique pulmonaire et sanguine ont été calculés à l'aide d'une méthode digitale et programmation sur un ordinateur et également à l'aide d'une méthode analogique. Un modèle schématique représentant un système à trois compartiments (Poumon - Sang - Espaces de diffusion extravasculaires) a été établi (34,35). La résolution du système à l'aide du calcul matriciel conduit à l'obtention des équations traduisant l'évolution temporelle des activités dans chacun des trois compartiments. L'ajustement des courbes par la méthode des moindres carrés et la méthode des totaux partiels permet d'obtenir les constantes de passage d'un compartiment à un autre. La constante de passage Poumon - Sang a pour valeur $k_{PS} = 0,093 \text{ min.}^{-1}$, la constante de passage Sang - Milieu extravasculaire $k_{SE} = 0,100 \text{ min.}^{-1}$ et la constante de passage Milieu extravasculaire - Sang $k_{ES} = 0,042 \text{ min.}^{-1}$ (35).

La fixation thyroïdienne moyenne a été évaluée à 16,7 % de l'activité retenue par les voies aériennes et à 7,6 % de l'activité inhalée (50 % de l'activité inhalée étant retenue par le tractus respiratoire du singe) La valeur maximale moyenne de la fixation est de 30,7 % et la période biologique de l'iode intrathyroïdien est de 7,2 jours (40).

L'élimination urinaire est environ treize fois plus forte que l'élimination fécale pendant les quinze premiers jours qui suivent l'inhalation. L'excrétion de l'iode minéral est alors prépondérante (39).

La rétention corporelle totale est déterminée par différence à partir de la quantité d'aérosol retenue par l'animal et de l'excrétion totale cumulée en fonction du temps. Cette rétention peut être représentée par une équation à deux composantes exponentielles traduisant deux processus d'élimination correspondants à l'iode minéral, d'une part, (période biologique courte de 0,86 jour, période effective : 0,77 jour) et à l'iode organique, d'autre part, (période biologique longue de 75,4 jours, période effective de 7,29 jours). L'équation obtenue est :

$$R_b(t) = 23,99 e^{-0,8073 t} + 76,01 e^{-0,0092 t}$$

L'équation relative à la contamination par voie intraveineuse est la suivante :

$$R_b(t) = 49,90 e^{-1,3860 t} + 50,10 e^{-0,0106 t}$$

et les périodes correspondantes sont de 0,5 jour et 65,4 jours.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

1° - Cinétique pulmonaire et sanguine

Compte tenu des variations biologiques individuelles des animaux, les valeurs des constantes de passage obtenues sont relativement homogènes.

On peut retenir comme valeur de la constante de passage poumon - sang k_{PS} et de la période biologique correspondante T_{PS} les valeurs suivantes :

$$k_{PS} = 0,093 + 0,025 \text{ min.}^{-1}$$

$$T_{PS} = 7,4 + 2,8 \text{ minutes}$$

La vitesse de passage poumon - sang a donc une valeur très élevée. Cette rapidité de diffusion avait d'ailleurs été mise en évidence par les analyses effectuées après autopsie.

En ce qui concerne le passage sang - milieu extra-vasculaire, on obtient les valeurs suivantes :

$$k_{SE} = 0,100 \text{ min.}^{-1} \quad \text{et} \quad k_{ES} = 0,042 \text{ min.}^{-1}$$

$$T_{SE} = 6,9 \text{ minutes} \quad \text{et} \quad T_{ES} = 16,5 \text{ minutes}$$

On a, de plus, pu noter qu'il n'y a pas de différence sensible entre les valeurs de ces constantes qu'il s'agisse de contamination par voie inhalatoire ou de contamination par voie intraveineuse, si l'on utilise une solution d'iode de même activité spécifique.

2° - Fixation et cinétique thyroïdienne

a) Fixation thyroïdienne

On peut, tout d'abord, noter que :

- le poids relatif des glandes thyroïdes des singes est de 100 mg/kg. Ce poids relatif est, d'après VAN MIDDLESWORTH (47) inférieur à celui des thyroïdes humaines (360 mg/kg), le double de celui des thyroïdes d'agneau (50 mg/kg) mais de l'ordre de grandeur de celui des thyroïdes de rat ou de porc qui est de 80 mg/kg.

- la teneur en iode des thyroïdes de singe est de 1,5 à 2,5 mg par gramme de glande fraîche, ce qui est légèrement inférieur à la teneur des thyroïdes de l'homme et du porc mais nettement supérieur à la teneur en iode des thyroïdes de rat (0,02 mg) (47)

La fixation thyroïdienne moyenne au troisième jour a été trouvée égale à $16,7 + 5,2 \text{ } \%$ de la quantité d'aérosol retenue par le tractus respiratoire. L'extrapolation vers l'origine, à partir des résultats de la courbe traduisant la décroissance de l'activité thyroïdienne, permet d'obtenir comme valeur maximale de la fixation thyroïdienne $34,9 + 10,8 \text{ } \%$ de l'iode I31 retenu par le singe.

Etant donnés les vitesses de passage poumon - sang et sang - milieu extravasculaire, on peut négliger, en première approximation, en ce qui concerne la fixation thyroïdienne ainsi que dans les calculs qui pourraient en dériver, le temps de montée de l'iode vers la thyroïde. Ce temps de montée se traduit chez l'homme par une période de 4,8 heures pour les contaminations par ingestion. (21)

Ces résultats sont supérieurs à ceux généralement trouvés chez le rat et la souris : DAILEY, WENDER et ABRAMS (13) ont évalué à 10 % la fixation thyroïdienne, 48 heures après injection intratrachéale de $^{131}\text{I}_2$. WILLARD et BAIR (49,50) ont obtenu une fixation thyroïdienne de 1 % de la quantité inhalée, au 3ème jour, avec un maximum de 2,5 % entre 20 et 30 heures, chez des souris inhalant de l'iode gazeux $^{131}\text{I}_2$. Ces mêmes auteurs ont trouvé une fixation maximale de 2 % pour des souris contaminées par inhalation d'aérosol solide d' Ag^{131}I . JOFTES (24) a mesuré par comptage externe " in vivo " de souris, une fixation thyroïdienne de $11 + 3,7$ % de la quantité d'iode injectée par voie intrapéritonéale. Par contre BAIR, SNYDER, WALTERS et KEOUGH (3) ont retrouvé environ 20 % d'iode dans la thyroïde de rats ayant inhalé de l'iode ^{131}I sans entraîneur et 40 % si les rats sont maintenus en état de diète iodée relative.

Les expérimentations effectuées sur le mouton, le chien et le porc donnent des résultats plus proches de ceux que nous avons obtenus : bien que WILLARD et BAIR (49,50) ne retrouvent dans la thyroïde de mouton que 2 % de l'iodure d'argent inhalé 20 heures avant et de 3 à 8 % de la quantité totale d'iode gazeux inhalé 20 à 30 heures auparavant, ces mêmes auteurs ont enregistré chez le mouton également des fixations thyroïdiennes de 48 % d' Ag^{131}I administré par voie orale ou intrapéritonéale et 56 % de NaI administré par voie orale. BAIR, SNYDER, WALTERS et KEOUGH (3) ont retrouvé chez le chien des résultats analogues à ceux qu'ils avaient obtenus chez le rat. BUSTAD et coll. (7,8,9, 10,11) ont déterminé la fixation, chez le mouton et le porc, de l'iode ^{131}I et de l'iode ^{125}I administré par voie intraveineuse, orale, cutanée et sous cutanée : en ce qui

concerne l'iode ^{131}I , la fixation est fonction de l'âge de l'animal, la fixation thyroïdienne étant de 17 % chez le mouton de 3 mois, 21 %, 40 % et 50 % pour des moutons de 3 mois 1/2, 5 mois et 6 mois 1/2, après injection intraveineuse. Des résultats du même ordre sont retrouvés après administration orale et sous cutanée alors que l'application cutanée donne des résultats beaucoup plus faibles.

Les résultats obtenus chez l'homme après administration d'iode par voie orale ou parentérale sont du même ordre de grandeur que ceux que nous avons trouvés chez le singe : VAN DILLA et FULWYLER (45) indiquent 15 à 25 % chez l'enfant de 2 ans, en accord avec SAXENA, CHAPMAN et PRYLES, 45 % chez le nouveau né d'après MORRISON, BIRBECK, EVANS et BELL. BONI (5) donne 25 % de fixation thyroïdienne dans le cas d'ingestion chronique. HALNAN (19) évalue à 40 % le maximum de la fixation thyroïdienne. TUBIANA (44) de 50 à 40 %. Mc KENNEY (32) prend comme base de calcul une fixation moyenne de 20 % par voie orale. VAN HOEK (46) trouve 23 % à 24 heures. RAWSON, SONENBERG et MONEY (36) indiquent que la fixation thyroïdienne chez l'homme euthyroïdien est de 5 à 20 % une heure après l'administration, 8 à 25 % 6 heures après et 15 à 40 % 24 à 48 heures après l'administration de l'iode par voie orale. Et l' " International Commission on Radiological Protection " a retenu, dans le but de calculer les concentrations maximales admissibles pour les divers radioéléments, chez l'homme, les valeurs de 30 % et 23 % lorsque la contamination est réalisée respectivement par ingestion et par inhalation (22).

b) Période biologique de l'iode intrathyroïdien

La période biologique de l'iode intrathyroïdien a été trouvée égale à 7,2 jours.

BUSTAD et coll. (7) trouvent une période de 30 jours chez le porc. HEALY et coll. (20) donnent 14 à 46 jours chez le mouton alors que WILLARD et BAIR (49,50) indiquent que la période biologique chez le mouton est comprise entre 4,5 et 7 jours que l'iode soit administré par inhalation, par voie orale ou intrapéritonéale et qu'il soit sous forme soluble ou insoluble ou encore sous forme gazeuse. Cette dernière valeur de 7 jours est très voisine du résultat que nous avons trouvé. D'autres publications de BUSTAD et coll. (9,10) confirment ces données.

Chez l'homme, HALNAN (18) donne 90 jours; BERNARD et coll. (4), LUSBAUGH et coll. (31), WERNER (48) retiennent la valeur de 92 jours. Quant à l' I.C.R.P., il a pris en considération la valeur de 138 jours comme étant celle de la période de l'iode intrathyroïdien. En fait, cette période correspond à la deuxième période de l'excrétion de l'iode que l'on observe en étudiant la rétention corporelle et traduit le processus de départ de l'iode organique. Il est bien évident que cette période ne peut être déterminée au cours d'une étude portant sur un trop petit nombre de jours et que la période que l'on détermine alors est une résultante correspondant à l'iode organique et à l'iode inorganique présent et il faudrait sans doute deux exponentielles pour représenter la variation de l'iode intrathyroïdien pendant les premiers jours qui suivent la contamination. Les courbes de rétention thyroïdienne et de rétention corporelle totale devenant forcément parallèles après le départ de l'iode minéral, il est plus facile de déterminer cette période d'élimination de l'iode lié aux protéines à partir des courbes de rétention

corporelle. A signaler que BONI (5) a trouvé des périodes effectives de 6 et 7,5 jours dans le cas d'ingestion chronique et aiguë chez l'homme. L'iode étant ingéré en solution dans le lait. Les périodes biologiques correspondantes sont de 23,5 jours et de 109,7 jours.

3° - Élimination urinaire et fécale

L'élimination urinaire et fécale de l'iode s'effectue de façon analogue après contamination par inhalation d'iode sous forme d'aérosol liquide et après injection intraveineuse. Les profils des histogrammes d'excrétion sont similaires mais les quantités éliminées sont légèrement plus fortes après injection intraveineuse .

Cette analogie est confirmée par les résultats obtenus par CHAKRABORTY (12) et par WOOD, ELEFSON, HORSTMAN et BUSTAD (53) chez divers animaux après administration par voie intraveineuse, orale, intrapéritonéale ou sous cutanée. FURCHNER et RICHMOND (16) ont obtenu des éliminations légèrement supérieures chez le singe après administration orale d'iode I3I. Chez le chien, également, les taux d'élimination sont plus élevés; par contre chez le rat et la souris contaminés par voie orale ou intrapéritonéale l'élimination est du même ordre de grandeur que celle que nous avons observée (16). Les quantités d'iode excrétées par l'urine sont généralement plus élevées chez l'homme : BERNARD et coll. (4), TUBIANA (44).

4° - Rétention corporelle

La rétention corporelle chez l'homme a été bien étudiée après administration orale de l'iode I3I. LUSBAUGH, HALE et RICHMOND (3I) ont établi une équation à deux composantes exponentielles :

$$R(t) = 81,48 e^{-2,05760 t} + 18,47 e^{-0,00754 t}$$

et calculé les périodes correspondantes. Les valeurs numériques de ces périodes, calculées respectivement par la méthode des moindres carrés et par programmation sur ordinateur, sont : 0,33 et 0,37 jour pour la première période et 86,7 jour et de 82,7 à 91,9 jours.

La deuxième période semble représenter le " turn over " de l'iode organique et correspond à la période T_5 ($T_5 = 138,8$ jours) relative à l'excrétion fécale de l'iode donnée par RIGGS (d'après MECHALI, 33) et à la période de 138 jours retenue par l'I.C.R.P. (22). La valeur numérique établie par LUSBAUGH, HALE et RICHMOND paraît être meilleure, elle a d'ailleurs été confirmée par WERNER (4), HALNAN (18) et BERNARD et coll. (4).

La première période de 8 à 9 heures traduit l'excrétion urinaire de l'iode minéral et correspond à la période T_2 de RIGGS qui a pour valeur 8,625 heure (33).

RICHMOND, FURCHNER et TRAFTON (15, 17, 37) ont effectué les mêmes déterminations chez le chien et le singe après administration d'iode I3I. Ces auteurs ont représenté la rétention par une équation à deux exponentielles. L'équation relative au chien est :

$$R(t) = 54,13 e^{-0,5414 t} + 46,34 e^{-0,0398 t}$$

Les périodes correspondantes sont de 1,3 jour et 17,5 jours.

L'équation relative au singe est :

$$R(t) = 85,55 e^{-1,3330 t} + 14,33 e^{-0,0107 t}$$

et les périodes calculées sont de 0,5 jour et de 65 jours. Des valeurs assez nettement différentes de celles établies pour l'homme ont donc été obtenues chez le chien. Par contre, celles obtenues chez le singe s'en rapprochent beaucoup plus.

Les études menées sur les petits rongeurs (rats et souris) aboutissent à des résultats difficilement comparables car il est nécessaire d'utiliser trois exponentielles pour représenter la rétention (15) que l'administration de l'iode soit effectuée par voie orale ou intrapéritonéale.

Les résultats que nous avons obtenus par contamination par voie intraveineuse sont pratiquement identiques à ceux de RICHMOND, FURCHNER et TRAFTON relatifs au singe contaminé par voie orale. Rappelons les valeurs des constantes : 1,3860 et 0,0106 et celles des périodes : 0,5 et 65,4 jours.

Les périodes que nous avons déterminées pour la contamination par inhalation diffèrent peu de celles que nous venons d'indiquer et qui sont relatives à l'injection intraveineuses. Elles sont par suite du même ordre de grandeur que les périodes données par RICHMOND, FURCHNER et TRAFTON concernant la contamination par voie orale. Ces périodes sont en effet de 0,86 jour et 75,4 jours (constantes : 0,8073 et 0,0106). La première période de 0,86 jour est un peu plus élevée, il en est de même de la seconde période (75,4 jours) qui a, de ce fait, une valeur plus proche de celle correspondant à l'homme (92 jours).

5° - Influence de la taille des gouttelettes sur la rétention et l'élimination

Les voies aériennes supérieures jouent le rôle de filtre à chicane et sélectionnent les gouttelettes d'aérosol qui les traversent en direction des poumons. La pénétration dans les poumons et, dans certains cas, leur rétention dépendra de la taille des gouttelettes de l'aérosol. Cette influence de la taille des particules sur la rétention a été particulièrement étudiée par ALTSHULER et coll. (2), BRUNER (6), EISENBUD (14), HATCH (19), LANDAHL et coll. (25,26,27,28,29,30) TRURNIT (43), WILSON et coll. (51,52), etc ... et récemment le "Task group on lung dynamics" du Comité II de l'I.C.R.P. (23) a défini des modèles de déposition et de rétention utilisables pour la dosimétrie du tractus respiratoire humain.

Compte tenu des conclusions de ces divers travaux et des observations que nous avons faites il ressort que, étant donnée la taille des gouttelettes d'aérosol que nous avons déterminée, une faible proportion de l'aérosol inhalé se retrouve dans les poumons du singe (moins de 10 %), le reste se trouvant réparti dans le nasopharynx, la trachée et l'arbre bronchique. La vitesse de passage pour les éléments solubles est plus grande au niveau du nasopharynx ($T_{NS} = 4$ min.), de la trachée et des bronches ($T_{TB} = 10$ min.) qu'au niveau pulmonaire (30 min.) chez l'homme, d'après l'I.C.R.P. (23) Nous avons déterminé une période de 7,5 minutes en ce qui concerne le passage poumon - sang et il s'ensuit que les passages s'effectueront tous très rapidement, comme l'ont confirmé les analyses faites après autopsie. Par suite, la taille des particules n'intervenant que sur le lieu de déposition des gouttelettes, elle n'intervient que peu puisque les cinétiques de passage sont peu différentes et très rapides.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALTSHULER B. ,NELSON N. et KUSCHNER M.
Health Physics,10,1137,1964
- 2 - ALTSCHULER B.,YARMUS L.,PALMES E.D. et NELSON N.
A.M.A. Arch. Industr. Health,15,293,1957
- 3 - BAIR W.J.,SNYDER M.D.,WALTERS R.A. et KEOUGH R.F.
Health Physics,9,1399,1963
- 4 - BERNARD S.R.,FISH B.R.,ROYSTER G.W.Jr,FARABEE L.B.,BROWN
P.F. et PATTERSON G.R.Jr
Health Physics,9,1307,1963
- 5 - BONI A.L.
Health Physics,11,780,1965
- 6 - BRUNER H.D.
Health Physics,9,1083,1963
- 7 - BUSTAD L.K.,BARNES C.M.,GEORGE L.A.,HERDE K.E.,HORSTMAN V.G.,
KORNBERG H.A.,Mc KENNEY J.R.,PERSING R.L.,MARKS S.,SEIGNEUR
L.J. et WARNER D.E.
Symposium on the Use of Radioisotopes in Animal Biology
and Medical Sciences,Academic Press,New York,1961
- 8 - BUSTAD L.K.,ELEFSON E.E.,WOOD D.H. et RAGAN H.A.
Hanford Biology Research Annual Report HW 76000,1963
- 9 - BUSTAD L.K.,GEORGE L.A.,MARKS S.,WARNER D.E.,BARNES C.M.,
HERDE K.E. et KORNBERG H.A.
Rad. Res.,6,380,1957
- 10 - BUSTAD L.K.,GEORGE L.A.,MARKS S.,WARNER D.E.,BARNES C.M.
HERDE K.E. et KORNBERG H.A.
Hanford Atomic Products Operation,Report HW 38757,1955

- 11 - BUSTAD L.K., HORSTMAN V.G., ELEFSON E.E., WOOD D.H., RAGAN
H.A., MARKS S. et CLARKE W.J.
Hanford Biology Research Annual Report HW 76000, 1963
- 12 - CHAKRABORTY K.P.
J. Endocr. , 13, 354, 1956
- 13 - DAILEY M., WENDER I. et ABRAMS R.
Chicago University Metal. Lab. , Rport MDDC - 251, 1945
- 14 - EISENBUD M. et HARLEY J.H.
Science, 117, 141, 1953
- 15 - FURCHNER J.E., RICHMOND C.R. et TRAFTON G.A.
Los Alamos Scientific Laboratory, Report 2627, 194, 1961
- 16 - FURCHNER J.E. et RICHMOND C.R.
Health Physics, 9, 277, 1963
- 17 - FURCHNER J.E., RICHMOND C.R. et TRAFTON G.A.
Los Alamos Scientific Laboratory, Report LAMS 2627, 190, 1961
- 18 - HALNAN K.E.
Symposium on the metabolism of biologically important
radionuclides. Manchester, 34, 434, 101, 1964
- 19 - HATCH T.F. et HEMEON W.C.L.
J. Industr. Hyg., 30, 172, 1948
- 20 - HEALY J.W., CLARKE W.J., SEIGNEUR L.J., HORSTMAN V.G. et
BUSTAD L.K.
Hanford Atomic Products Operation, Report HW 53500, 75, 1957
- 21 - HINE G.J. et BROWNELL G.L.
Radiation Dosimetry. Academic Press, New York, 1956
- 22 - I. C. R. P.
Health Physics, 3, 1, 1960
- 23 - I. C. R. P.
Health Physics, 12, 2, 173, 1966

- 24 - JOFTES D.L.
Int. J. Appl. Rad. Isot.,4,227,1959
- 25 - LANDAHL H.D.
Bull. Math. Biophys.,12,43,1950
- 26 - LANDAHL H.D. et BLACK S.
J. Industr. Hyg.,29,269,1947
- 27 - LANDAHL H.D. et HERRMANN R.G.
J. Industr. Hyg.,30,181,1948
- 28 - LANDAHL H.D. et HERRMANN R.G.
Arch. Industr. Hyg. and Occup. Med.,1,36,1950
- 29 - LANDAHL H.D. et HERRMANN R.G.
J. Colloid. Sci.,4,103,1949
- 30 - LANDAHL H.D.,TRACEWELL T.N. et LASSEN W.H.
A.M.A. Arch. Industr. Hyg.,3,359,1951 et 6,508,1952
- 31 - LUSBAUGH C.C.,HALE D.B. et RICHMOND C.R.
Los Alamos Scientific Laboratory,Report LAMS 2526,364,1961
- 32 - Mc KENNEY J.R.
Hanford Atomic Products Operation,Report HW 69500,40,1961
- 33 - MECHALI D.,DOUSSET M.,PARDO G. et PENOTET M.
Health Physics,12,15,1966
- 34 - PERRAULT G.,BAZIN J.P. et PAGES J.P.
Int. J. Appl. Rad. Isot.,18,7,1967
- 35 - PERRAULT G.,THIEBLEMONT P.,PASQUIER C. et MARBLE G.
Health Physics,13,707,1967
- 36 - RAWSON R.W.,SONENBERG M. et MONEY W.L.
in Diseases of the thyroïd,in Diseases of Metabolism.
G.C.DUNCAN,W.B.SAUNDERS Company.Philadelphie et Londres.

- 37 - RICHMOND C.R., FURCHNER J.E. et TRAFTON G.A.
Los Alamos Scientific Laboratory, Report LAMS 2627, I98, I96I
- 38 - THIEBLEMONT P., MARBLE G., PERRAULT G. et PASQUIER C.
Phys. Med. Biol., II, 307, I965
- 39 - THIEBLEMONT P., MARBLE G., PERRAULT G. et PASQUIER C.
Int. J. of Rad. Biol., 9, 2I9, I965
- 40 - THIEBLEMONT P., MARBLE G., PERRAULT G. et PASQUIER C.
Int. J. of Rad. Biol., 9, 233, I965
- 4I - THIEBLEMONT P., PASQUIER C. et PERRAULT G.
Rev. Franc. d'Et. Clin. et Biol., 6, 662, I964
- 42 - THIEBLEMONT P., ZEGHERS J. et PASQUIER C.
Rev. Franc. d'Et. Clin. et Biol., 5, 545, I964
- 43 - TRURNIT H.J.
Army Chem. Corps, Med. Division, Report I8I, II, I949
- 44 - TUBIANA M.
Rev. Prat., 8, 2683, I958
- 45 - VAN DILLA M.A. et FULWYLER M.J.
Report LAAC 5794, I963 et Health Physics, 9, I325, I963
- 46 - VAN HOEK R.
in Radioactivity in Man. Symposium de Vanderbilt, I96I
- 47 - VAN MIDDLEWORTH L.
Health Physics, 9, II97, I963
- 48 - WERNER S.C.
The thyroïd. Harper et Brothers. New York, I955
- 49 - WILLARD W.J. et BAIR D.H.
Hanford Atomic Products Operation, Report HW 5822I, I958
- 50 - WILLARD D.H. et BAIR W.J.
Acta Radiol., 55, 486, I96I

- 51 - WILSON I.B. et LA MER V.K.
J. Industr. Hyg., 30, 265, 1948
- 52 - WILSON H.B., SYLVESTER G.E., LASKIN S., LA BELLE C.W.,
SCOTT J.K. et STOKINGER H.E.
A.M.A. Arch. Industr. Health, 11, 11, 16, 1955
- 53 - WOOD D.H., ELEFSON E.E., HORSTMAN V.G. et BUSTAD L.K.
Health Physics, 9, 1217, 1963

Manuscrit reçu le 22 novembre 1967

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

L'ANALYSE PAR ACTIVATION ET SES APPLICATIONS BIOLOGIQUES

VU
ET PERMIS D'IMPRIMER :
PARIS, LE 8 DECEMBRE 1967
LE RECTEUR DE L'ACADEMIE
DE PARIS
J. ROCHE

VU ET APPROUVE :
PARIS, LE 8 DECEMBRE 1967
LE DOYEN DE LA FACULTE
DES SCIENCES DE PARIS
M. ZAMANSKI

IMPRIMERIE LOUIS-JEAN

Publications littéraires et scientifiques

TYPO - OFFSET

05 - GAP - Téléphone 14-23 14-24

Dépot légal : n° 16 4 - 1968

